

**MEDICINE FOR ARTERIOSCLEROSIS****Publication number:** JP7133224**Publication date:** 1995-05-23**Inventor:** KUMAZAWA TOSHIAKI; HARAKAWA HIROYUKI;  
FUKUI HIROMI; SHIROKURA SHIRO; OISHI EIKO;  
YAMADA KOJI**Applicant:** KYOWA HAKKO KOGYO KK**Classification:****- international:** *C07D235/14; A61K31/415; A61K31/4184; A61K31/435;  
A61K31/44; A61K31/4427; A61P9/10; A61P43/00;  
C07D235/30; C07D401/04; C07D471/04; C07D235/00;  
A61K31/415; A61K31/4164; A61K31/435; A61K31/44;  
A61K31/4427; A61P9/00; A61P43/00; C07D401/00;  
C07D471/00; (IPC1-7); A61K31/415; A61K31/435;  
A61K31/44; C07D235/14; C07D235/30; C07D401/04;  
C07D471/04***- European:****Application number:** JP19930280961 19931110**Priority number(s):** JP19930280961 19931110**Report a data error here****Abstract of JP7133224**

**PURPOSE:**To provide imidazole derivatives including new compounds useful as medicines for arteriosclerosis, having powerful acylenzyme A: cholesterol acyltransferase-inhibitory activity.

**CONSTITUTION:**The objective medicine for arteriosclerosis containing, as active ingredient, a compound of formula I (X and Y are each CH or N; Z is single bond or CH<sub>2</sub>; R<1>-R<3> are each H, halogen, alkyl, OH, alkoxy, carboxyl, alkoxy carbonyl, amino, mono or dialkyl-substituted amino, carbamoyl, mono or dialkyl-substituted carbamoyl or CF<sub>3</sub>; R<4>-R<6> are each H, halogen, alkyl or alkoxy; R<7> is H, alkyl or alkyl-substituted or nonsubstituted cycloalkyl) or a pharmacologically permissible salt thereof, e.g. N-[1-(2-chlorophenyl)-2-benzimidazolyl]-N'-(2,6-diisopropylphenyl)urea. The compound of the formula I can be obtained by reaction of a compound of formula II with 1-2 equivalents of a compound of formula III or IV.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-133224

(43)公開日 平成7年(1995)5月23日

(51)Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	A B X	9454-4C		
31/435	A E D	9454-4C		
31/44		9454-4C		
C 0 7 D 235/14				
235/30	B			

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-280961	(71)出願人	000001029 協和酸酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22)出願日	平成5年(1993)11月10日	(72)発明者	熊沢 利昭 静岡県駿東郡長泉町下土狩1194-83
		(72)発明者	原川 洋行 静岡県沼津市若葉町21-23
		(72)発明者	福井 ひろみ 静岡県富士宮市舟久保町11-1
		(72)発明者	白倉 史郎 東京都世田谷区野沢1-12-7
		(72)発明者	大石 栄子 静岡県沼津市大塚50-3

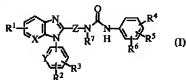
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 動脈硬化治療薬

(57)【要約】

【目的】 強いアシルコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害作用を有し、動脈硬化治療薬として有用なイミダゾール誘導体を提供する。

【構成】 式(1)



(式中、XおよびYは、同一または異なってCHまたはNを表し、Zは、単結合またはCH<sub>2</sub>を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同一または異なって、水素、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ、カルバモイル、モノあるいはジ低級アルキル置換カルバモイルまたはトリフルオロメチルを表し、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同一または

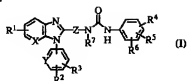
は異なって水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表し、R<sup>7</sup>は、水素、低級アルキルまたは低級アルキル置換もしくは非置換のシクロアルキルを表す)で表されるイミダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする動脈硬化治療薬。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

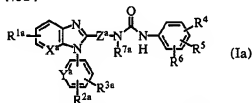
(化1)



(式中、XおよびYは、同一または異なってCHまたはNを表し、Zは、単結合またはCH<sub>2</sub>を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同一または異なって、水素、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ、カルバモイル、モノあるいはジ低級アルキル置換カルバモイルまたはトリフルオロメチルを表し、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同一または異なって水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表し、R<sup>7</sup>は、水素、低級アルキルまたは低級アルキル置換もしくは非置換のシクロアルキルを表す)で表されるイミダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする動脈硬化治療薬。

【請求項2】 式(1a)

(化2)



(式中、X<sup>\*</sup>およびY<sup>\*</sup>は、同一または異なってCHまたはNを表し、Z<sup>\*</sup>は、単結合またはCH<sub>2</sub>を表し、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>およびR<sup>3a</sup>は、同一または異なって、水素、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ、カルバモイル、モノあるいはジ低級アルキル置換カルバモイルまたはトリフルオロメチルを表し、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、前記と同義を表す。ただし、X<sup>\*</sup>およびY<sup>\*</sup>が同時にCH<sub>2</sub>を表し、Z<sup>\*</sup>が単結合を表し、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>およびR<sup>3a</sup>が同時に水素を表し、R<sup>4</sup>が水素または低級アルキルを表す場合を除く)で表されるイミダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、アシルコエンザイムA：コレステロール アシルトランスフェラーゼ(以下、ACATという)阻害作用を有する動脈硬化治療薬

2

および新規イミダゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】動脈硬化により生ずる心筋梗塞や脳梗塞は先進国においては癌と並び死亡原因の上位を占めており、有効な動脈硬化治療薬が留まっている。すでに幾多の疫学調査の結果より、高コレステロール血症が動脈硬化の危険因子の一つであることが指摘され、血清中のコレステロール値、とりわけ低密度リポ蛋白(LDL)コレステロール値を下げることでより動脈硬化の発症が抑制されることが報告されている。

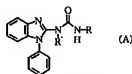
【0003】生体においてコレステロールは生合成および吸収の二つの経路により供給されるが、これらの経路を阻害する薬物により血清中のコレステロール値を下げる事が可能である。吸収阻害作用を有する薬物としては、例えばニコチン酸系薬物あるいは植物性ステロールなどが用いられているが、その作用は弱く必ずしも十分なものではない。

【0004】コレステロールは、腸上皮細胞において遊離の型で吸収された後、ACATによりエステル化されカイロミクロンに取り込まれ、血中に放出され肝へと輸送される。さらに、ACATは、肝におけるコレステロールの蓄積、および動脈硬化の進展に重要な役割を果たしているマクロファージの泡沫化にかかわっている(J. Lipid Res., 26, 647 (1985)および日本臨床, 42, 554 (1989))。従って、この酵素を阻害する薬物は、コレステロールの吸収を阻害し、肝におけるコレステロールの蓄積を阻害することにより排泄を促進し、血清中のコレステロール値を下げ、また、さらに泡沫細胞の生成を抑制することから、高脂血症および動脈硬化の治療薬として期待される。

【0005】米国特許4,088,768号に、免疫調節剤として、式(A)

【0006】

(化3)

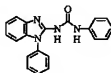


【0007】(式中、Rは、無置換、またはハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシあるいはトリフルオロメチルからなるグループの一つあるいはそれ以上の基で置換されていてもよいフェニルを表し、R<sup>\*</sup>は、水素またはメチルを表す)で表される化合物が記載されており、その実施例として唯一、N-フェニル-N'-(1-フェニル-2-ベンズイミダゾリル)尿素(化合物B)が開示されている。また、化合物Bが免疫抑制作用ならびに抗ウィルス作用を有することが、J. Med. Chem., 12, 1010 (1969)に開示されている。しかし、式(A)で表される化合物(化合物Bを含む)がA

CAT阻害作用を有することはまったく知られていない。

【0008】

【化4】



化合物B

【0009】

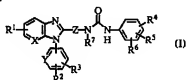
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、強いACAT阻害作用を有する動脈硬化治療薬および該治療薬として有用なイミダゾール誘導体を提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(1)

【0011】

【化5】

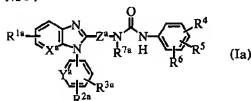


【0012】(式中、XおよびYは、同一または異なってCHまたはNを表し、Zは、単結合またはCH<sub>2</sub>を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同一または異なって、水素、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ、カルバモイル、モノあるいはジ低級アルキル置換カルバモイルまたはトリフルオロメチルを表し、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同一または異なって水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを表し、R<sup>7</sup>は、水素、低級アルキルまたは低級アルキル置換もしくは非置換のシクロアルキルを表す)で表されるイミダゾール誘導体以下、式(1)で表される化合物を化合物Iという。他の式番号についても同様である)またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする動脈硬化治療薬に関する。

【0013】また、本発明により、式(1a)

【0014】

【化6】



(1a)

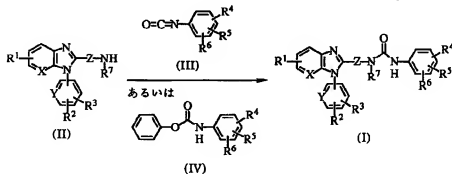
【0015】(式中、X<sup>\*</sup>およびY<sup>\*</sup>は、同一または異なってCHまたはNを表し、Z<sup>\*</sup>は、単結合またはCH<sub>2</sub>を表し、R<sup>1\*</sup>、R<sup>2\*</sup>およびR<sup>3\*</sup>は、同一または異なって、水素、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ、カルバモイル、モノあるいはジ低級アルキル置換カルバモイルまたはトリフルオロメチルを表し、R<sup>4\*</sup>は、水素、低級アルキルまたは低級アルキル置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、R<sup>5\*</sup>、R<sup>6\*</sup>およびR<sup>7\*</sup>は、前記と同意義を表す。ただし、X<sup>\*</sup>およびY<sup>\*</sup>が同時にCH<sub>2</sub>を表し、Z<sup>\*</sup>が単結合を表し、R<sup>1\*</sup>、R<sup>2\*</sup>およびR<sup>3\*</sup>が同時に水素を表し、R<sup>4\*</sup>が水素または低級アルキルを表す場合を除く)で表されるイミダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩が提供される。

【0016】式(1)の各基の定義において、低級アルキル、および低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、モノあるいはジ低級アルキルカルバモイルのアルキル部分は、直鎖または分岐していてもよい炭素数1〜8の、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが包含される。シクロアルキルは、炭素数3〜8の、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが包含され、置換基としての低級アルキルは、同一または異なって置換数1〜3の前記低級アルキルと同意義を表す。ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

【0017】化合物Iの薬理的に許容される塩としては、薬理的に許容される酸付加塩、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびメタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩などがあげられる。次に、化合物Iの製造法について説明する。化合物Iは、次の反応工程に従い製造することができる。

【0018】

【化7】

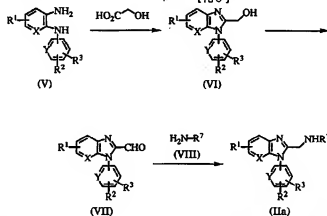


【0019】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $Y$ および $Z$ は、前記と同意義を表す)化合物Iは、化合物I1と1〜2当量の化合物I11あるいは化合物I1Vとを、塩化メチレン、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、0℃から用いた溶媒の沸点で、1〜24時間反応させることにより得ることができる。

\*【0020】原料化合物I1Vは、特開平4-234839号公報に記載の方法またはそれに準じて得ることができる。原料化合物I1は、 $Z$ が単結合を表す場合は、J. Med. Chem., 6, 601 (1963)に記載の方法またはそれに準じて製造することができ、 $Z$ が $C=H$ を表す場合は、次の反応工程に従い製造することができる(化合物I1a)。

【0021】

【化8】



【0022】(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、および $Y$ は、前記と同意義を表す)化合物V1は、化合物Vとグリコール酸とを、トルエン中、ポリリン酸トリメチルシリルエステル存在下、1〜12時間加熱還流することにより得ることができる。化合物I1aは、化合物V1を、クロロホルムなどの溶媒中、二酸化マンガンの酸化剤の存在下、室温で4〜24時間酸化することにより化合物V11とし、次いでアミンV111と、メタノールなどの溶媒中、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、0℃〜室温で4〜24時間還元のアミノ化することにより得ることができる。

【0023】原料化合物Vは、J. Med. Chem., 21, 965 (1978)に記載の方法またはそれに準じて得ることができる。上述した製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、

抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。また中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

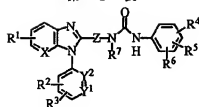
【0024】化合物Iの塩を取得したいとき、化合物Iが塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁させ、酸を加えて生成した塩を単離、精製すればよい。また、化合物Iおよびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に使用される。

【0025】上記製造法によって得られる化合物Iの具体例を第1表に示す。

【0026】

【表1】

第 1 表

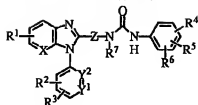


化合物	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
1	CH	CH	CH	-	H	H	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
2	CH	CH	CH	-	H	2-Cl	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
3	CH	CH	CH	-	H	3-Cl	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
4	CH	CH	CH	-	H	4-Cl	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
5	CH	CH	CH	-	H	2-Br	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
6	CH	CH	CH	-	H	2-Me	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
7	CH	CH	CH	-	H	2-CF <sub>3</sub>	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
8	CH	CH	CH	-	H	2-NMe <sub>3</sub>	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
9	CH	CH	CH	-	H	2-OMe	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
10	CH	CH	CH	-	H	2-OH	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
11	CH	CH	CH	-	H	2-Cl	6-Cl	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
12	CH	CH	CH	-	H	2-Cl	H	2,4-F <sub>2</sub>	H
13	CH	CH	CH	-	H	2-Cl	H	2,6-Me <sub>2</sub>	H
14	CH	CH	CH	-	H	2-Cl	6-Cl	2,4,6-Me <sub>3</sub>	H
15	CH	CH	CH	-	H	2-Cl	6-Cl	2,6-Cl <sub>2</sub>	H

[0027]

[表2]

第 1 表 (続き)



化合物	X	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> /R <sup>5</sup> /R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
16	CH	CH	CH	-	H	2-Cl	4-NMe <sub>2</sub>	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
17	CH	CH	CH	-	H	2-Cl	5-CO <sub>2</sub> Me	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
18	CH	CH	CH	-	H	2-Cl	5-CO <sub>2</sub> H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
19	CH	CH	CH	-	CO <sub>2</sub> Me	2-Cl	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
20	CH	CH	CH	-	OMe	2-Cl	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
21	CH	CH	CH	-	OH	2-Cl	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
22	N	CH	CH	-	H	2-Cl	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
23	CH	N	CH	-	H	2-Cl	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
24	CH	CH	N	-	H	3-Me	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	H
25	CH	CH	CH	CH <sub>2</sub>	H	H	H	2,4-iPr <sub>2</sub>	Me
26	CH	CH	CH	CH <sub>2</sub>	H	H	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	cycloheptyl
27	CH	CH	CH	CH <sub>2</sub>	H	2-Cl	H	2,6-iPr <sub>2</sub>	cycloheptyl
28	CH	CH	CH	CH <sub>2</sub>	H	2-Cl	H	2,4,6-Me <sub>3</sub>	cycloheptyl

Meはメチルを表し、iPrはイソプロピルを表す

【0028】次に、化合物1の薬理作用について説明する。

\* 口状況を観察し、最少死亡量 (MLD) 値を求めた。

試験例1 急性毒性試験

【0029】結果を第2表に示す。

体重20±1gのddY系雄マウスを1群3匹用い、試験化合物を経口投与および腹腔内投与した。投与7日後の死

30 【0030】

【表3】

第 2 表

化合物番号	最少死亡量 (mg/kg)	
	経口投与	腹腔内投与
1	>300	>100
2	>300	>100
3	>300	>100
6	>300	>100
8	>300	>100
11	>300	>100
22	>300	>100

【0031】試験例2 ACAT阻害活性試験

ACAT阻害活性の測定試験はBrecherとChanの方法

【Biochim. Biophys. Acta., 612, 458 (1980)】に準じて行なった。すなわち、ウサギ肝より調製したミクロソーム画分0.1mg、2mMジオスレイトールおよび1.7mgウシ血清アルブミンを含む0.1Mリン酸緩衝液180μlを

加え(最終化合物濃度: 10<sup>-7</sup>M)、さらに[<sup>14</sup>C]オレオイルコエンザイムAを加えて反応を開始した。37°Cで10分間反応させた後、[<sup>14</sup>H]コレステロールオレイン酸エステルを含むクロロホルム/メタノール(2:1)4mlを加え、クロロホルム層を減圧乾留した。これを石油エーテル/ジエチルエーテル/酢酸(170:30:1)を

に、メタノールに溶解した各試験化合物溶液10μlを

50

展開溶媒としたシリカゲル薄層クロマトグラフィーによ

11

って分画し、コレステロールエステルのスポットの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。この放射活性からミクロソームを含まずに行なったブランク実験の放射活性を差し引いた値を各試験化合物の放射活性とし、検体を用いることなく同一手順を経て得られ

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{\text{対照の放射活性} - \text{検体の放射活性}}{\text{対照の放射活性}} \times 100$$

【0033】結果を第3表に示す。

【0034】

【表4】

第 3 表

化合物番号	阻害率 (%)
2	85
3	84
5	80
6	83
8	73
9	83
11	86
22	74

【0035】試験例3 食餌性高脂血症ハムスターに及ぼす影響

2%コレステロール含有の食餌をゴールデンハムスター (SLC、雄、6週齢) に3日間自由摂取させた。試験化合物 (10 mg/kg) は、オリーブ油に懸濁し、2%コレステロール負荷期間中1日1回経口投与した(薬物投与群:A)。対照群に対しては、オリーブ油を経口投与した(対照群:B)。また、普通食群としてコレステロールを含まない食事を3日間与えた(普通食群:C)。4日目にペントバルビタル麻酔下下行大動脈より採血し、血清コレステロール値を測定した。各群の測定値から下式に従い、血清中の総コレステロール量の抑制率を算出した。

【0036】

$$\text{抑制率 (\%)} = (B - A) / (B - C) \times 100$$

化合物2は102%の抑制率を示した。化合物1またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが好ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。

【0037】投与経路は、治療に際してもっとも効果的なものを使用するのが好ましく、経口または例えば、直腸内、口腔内、皮下、筋肉内および静脈内などの非経口をあげることができる。投与形態としては、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤などがある。

【0038】経口投与に適當な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、ショ糖、ソルビ

12

\*たコントロール(対照)の放射活性を基準として、各試験化合物のACAT阻害活性を次式に従って算出した。  
【0032】  
【数1】

ト、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤などは、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリン等の可塑剤などを用いて製造できる。

【0039】非経口投与に適當な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化化合物を含む滅菌水性製剤からなる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。局所製剤は、活性化化合物一種もしくはそれ以上の媒質、例えば鉱油、石油、多価アルコールまたは局所医薬製剤に使用される他の基剤中に溶解または懸濁して調製される。

【0040】直腸内投与のための製剤は、通常の担体、例えばカカオ脂、水素化脂肪、または水素化脂肪カルボン酸等での座剤として提供される。また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、香料、防腐剤(抗酸化剤を含む)、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

【0041】化合物1またはその薬理学的に許容される塩の有効量および投与回数、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重症度により異なるが、通常、投与量は1日当たり1~1000mg/人であり、投与回数は1日1回または分割して投与するのが好ましい。以下に、実施例および参考例を示す。

【0042】

【実施例】

実施例1

N-[1-(2-クロロフェニル)-2-ペンゼイミダゾリル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素(化合物2)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)ペンゼイミダゾール1.5gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート1.46mlを用いることにより化合物2を2.3g得た。



13

[0043] 融点: 188-190°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3140, 1700, 1665, 1540, 1450, 1310.NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (d, 12H, J=6.8 Hz), 3.1-3.4 (m, 2H), 6.9-7.7 (m, 12H), 10.94 (brs, 1H).

## [0044] 実施例2

N-[1-(3-クロロフェニル)-2-ベンズイミダゾリル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素 (化合物3)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(3-クロロフェニル) ベンズイミダゾール1.96 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート1.82 ml を用いることにより化合物3を1.19 g得た。

[0045] 融点: 178-179°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 1690, 1540, 1461, 1316, 1295.NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (d, 12H, J=6.6 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.1-7.7 (m, 11H), 10.98 (brs, 1H).

## [0046] 実施例3

N-[1-(4-クロロフェニル)-2-ベンズイミダゾリル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素 (化合物4)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(4-クロロフェニル) ベンズイミダゾール0.50 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート0.47 ml を用いることにより化合物4を0.18 g得た。

[0047] 融点: 191-193°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 1620, 1518, 1402, 1380, 1285.NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (d, 12H, J=6.6 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.89 (brs, 1H), 7.0-7.7 (m, 11H), 10.97 (brs, 1H).

## [0048] 実施例4

N-[1-(2-ブロモフェニル)-2-ベンズイミダゾリル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素 (化合物5)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2-ブロモフェニル) ベンズイミダゾール1.11 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート0.85 ml を用いることにより化合物5を1.23 g得た。

[0049] 融点: 180-182°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 1689, 1543, 1459, 1313, 1294.NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (d, 12H, J=6.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.72 (brs, 1H), 6.91 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.1-7.6 (m, 9H), 7.87 (d, 1H, J=6.9 Hz), 10.93 (brs, 1H).

## [0050] 実施例5

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-[1-(2-トリル)-2-ベンズイミダゾリル] 尿素 (化合物6)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2-トリル) ベン

14

ズイミダゾール0.93 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート0.95 ml を用いることにより化合物6を0.90 g得た。

[0051] 融点: 168-170°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2952, 1702, 1680, 1565, 1461, 1366.NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (d, 12H, J=6.9 Hz), 2.11 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.1-7.6 (m, 10H), 11.01 (brs, 1H).

## [0052] 実施例6

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-[1-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-ベンズイミダゾリル] 尿素 (化合物7)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2-トリフルオロメチルフェニル) ベンズイミダゾール1.10 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート0.94 ml を用いることにより化合物7を0.57 g得た。

[0053] 融点: 178-180°C

20 IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2968, 1687, 1538, 1466, 1315, 1295.NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (d, 12H, J=6.6 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.68 (brs, 1H), 6.83 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.1-8.0 (m, 10H), 10.89 (brs, 1H).

## [0054] 実施例7

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-[1-(2-ジメチルアミノフェニル)-2-ベンズイミダゾリル] 尿素 (化合物8)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2-ジメチルアミノフェニル) ベンズイミダゾール0.84 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート0.71 ml を用いることにより化合物8を1.21 g得た。

[0055] 融点: 173-175°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 1724, 1628, 1506, 1472, 1215.NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (d, 12H, J=6.4 Hz), 2.59 (s, 6H), 3.2-3.3 (m, 2H), 7.0-7.6 (m, 12H), 10.89 (brs, 1H).

## [0056] 実施例8

40 N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-[1-(2-メトキシフェニル)-2-ベンズイミダゾリル] 尿素 (化合物9)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2-メトキシフェニル) ベンズイミダゾール1.86 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート1.77 ml を用いることにより化合物9を2.37 g得た。

[0057] 融点: 166-168°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 1688, 1532, 1462, 1311, 1294.NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (d, 12H, J=6.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.81 (brs, 1H), 6.96

(d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.1-7.6 (m, 10H), 11.03 (brs, 1H).

# 【0058】実施例9

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-[1-(2-ヒドロキシフェニル)-2-ベンズイミダゾリル] 尿素 (化合物10)  
アルゴン気流下、1M三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 9.8 ml をジクロロメタン 15 ml に溶解し、-78 °C で実施例8で得られた化合物9、1.45 g のジクロロメタン 40 ml 1 溶液を滴下した。室温で一晩攪拌後、反応溶液を氷水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル (2:1)] に付すことにより化合物10を1.40 g得た。

【0059】融点: 115-167°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 1722, 1629, 1562, 1463, 1210.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.21 (d, 12H, J = 6.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.49 (brs, 1H), 6.7-7.5 (m, 12H), 11.90 (brs, 1H).

# 【0060】実施例10

N-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-2-ベンズイミダゾリル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素 (化合物11)  
参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2,6-ジクロロフェニル) ベンズイミダゾール1.85 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート1.5 mlを用いることにより化合物2を2.06 g得た。

【0061】融点: 195-196°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2968, 1684, 1540, 1474, 1364, 1294.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (d, 12H, J = 6.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.09 (brs, 1H), 7.2-7.6 (m, 8H), 10.91 (brs, 1H).

# 【0062】実施例11

N-[1-(2-クロロフェニル)-2-ベンズイミダゾリル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル) 尿素 (化合物12)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2-クロロフェニル) ベンズイミダゾール1.5 gおよび2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート0.73 mlを用いることにより化合物12を1.43 g得た。

【0063】融点: 126-127°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 1710, 1653, 1600, 1519, 1410.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.7-8.1 (m, 10H), 8.35 (s, 1H), 10.36 および 11.79 (おのおの s, 計 1H), 12.32 (s, 1H).

# 【0064】実施例12

N-[1-(2-クロロフェニル)-2-ベンズイミダゾリル]-N'-(2,6-ジメチルフェニル) 尿素 (化合物13)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2-クロロフェニル) ベンズイミダゾール1.5 gおよび2,6-ジメチルフェニルイソシアナート0.86 mlを用いることにより化合物13を1.01 g得た。

【0065】融点: 171-172°C  
IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2994, 1731, 1724, 1624, 1524, 1481.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.34 (s, 6H), 6.9-7.6 (m, 12H), 11.01 (brs, 1H).

# 【0066】実施例13

N-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-2-ベンズイミダゾリル]-N'-(2,4,6-トリメチルフェニル) 尿素 (化合物14)  
2-アミノ-1-(2,6-ジクロロフェニル) ベンズイミダゾール 0.74 gおよびN-(2,4,6-トリメチルフェニル) フェノキシカルボキサミド0.82 gをトルエン50 ml に加え、9 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、得られた残渣をトルエンから再結晶することにより化合物14を0.91 g得た。

【0067】融点: 190-192°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 3010, 1683, 1540, 1476, 1363, 1294.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.28 (s, 9H), 6.83 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.95 (brs, 1H), 7.2-7.6 (m, 8H), 10.81 (brs, 1H).

# 【0068】実施例14

N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-[1-(2,6-ジクロロフェニル)-2-ベンズイミダゾリル] 尿素 (化合物15)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2,6-ジクロロフェニル) ベンズイミダゾール1.00 gおよび2,6-ジクロロフェニルイソシアナート0.70 gを用いることにより化合物15を1.47 g得た。

【0069】融点: 192-194°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1699, 1620, 1545, 1479, 1371, 1247.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ): 7.17 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, 8.9 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 3H), 7.90 (d, 1H, J = 7.6 Hz).

# 【0070】実施例15

N-[1-(2-クロロ-4-ジメチルアミノフェニル)-2-ベンズイミダゾリル]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素 (化合物16)

参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(2-クロロ-4-ジメチルアミノフェニル) ベンズイミダゾール0.82 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 0.65 mlを用いることにより化合物16を1.27 g得た。

【0071】融点: 170-172°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 1690, 1511, 1361, 1293, 117

7.

NMR (  $\delta$ , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 1.26 (d, 12H, J = 6.9 Hz), 3.08 (s, 6H), 3.2-3.4 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, 8.9 Hz), 6.75 (brs, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.56 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 10.96 (brs, 1H).

[0072] 実施例 16

4-クロロ-3- [2-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル) ウレイド]-1-ベンズイミダゾール] 安息香酸メチル (化合物17)

参考例 1 の方法に準じて 3-(2-アミノ-1-ベンズイミダゾール)-4-クロロ安息香酸メチル 1.67 g および 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.26 ml を用いることにより化合物 17 を 1.87 g 得た。

[0073] 融点 : 167-169°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1732, 1686, 1595, 1565, 1363, 1296, 1109.

NMR (  $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.26 (d, 12H, J = 6.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.59 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 8.1-8.2 (m, 2H), 10.92 (brs, 1H).

[0074] 実施例 17

4-クロロ-3- [2-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル) ウレイド]-1-ベンズイミダゾール] 安息香酸 (化合物18) 実施例 16 で得られた化合物 17, 1.82 g を 1N 水酸化ナトリウム-60 % エタノール溶液 50 ml に加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下に濃縮乾燥後、水を加え、4N 塩酸で pH4 に調整した。析出した粗結晶を濾取し、2-プロパノール-水の混合溶液で洗浄することにより化合物 18 を 1.35 g 得た。

[0075] 融点 : 186-188°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2964, 1733, 1729, 1626, 1526, 1473.

NMR (メタンスルホン酸塩;  $\delta$ , ppm, DMSO- $d_6$ ) : 1.14 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.16 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 2.32 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.28 (dt, 1H, J = 2.0 Hz, 8.2 Hz), 8.99 (brs, 1H).

[0076] 実施例 18

1-(2-クロロフェニル)-2-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル) ウレイド] ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (化合物19)

参考例 1 の方法に準じて 2-アミノ-1-(2-クロロフェニル) ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル 1.64 g および 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.24 ml を用いることにより化合物 19 を 1.73 g 得た。

[0077] 融点 : 199-201°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2962, 1706, 1680, 1541, 144

3, 1310.

NMR (  $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.26 (d, 12H, J = 6.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.92 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.02 (brs, 1H), 7.2-7.9 (m, 8H), 8.28 (s, 1H), 10.81 (brs, 1H).

[0078] 実施例 19

N-[1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-2-ベンズイミダゾール]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素 (化合物20)

10 参考例 1 の方法に準じて 2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシベンズイミダゾール 1.68 g および 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.40 ml を用いることにより化合物 20 を 1.00 g 得た。

[0079] NMR (  $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.26 (d, 12H, J = 6.4 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.69 (brs, 1H), 6.79 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 7.1-7.7 (m, 8H), 10.89 (brs, 1H).

[0080] 実施例 20

N-[1-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-ベンズイミダゾール]-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素 (化合物21)

実施例 9 の方法に準じて実施例 19 で得られた化合物 20, 1.00 g を用いることにより化合物 21 を 0.55 g 得た。

[0081] 融点 : 180-182°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2962, 1740, 1625, 1519, 1499, 1218.

NMR (  $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.24 (d, 12H, J = 6.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.7-7.7 (m, 12H), 10.92 (brs, 1H).

[0082] 実施例 21

30 3-(2-クロロフェニル)-2-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル) ウレイド]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物22)

参考例 1 の方法に準じて 2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン 1.50 g および 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.4 ml を用いることにより化合物 22 を 1.94 g 得た。

[0083] 融点 : 171-172°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2964, 1737, 1619, 1508, 1433, 1209.

40 NMR (  $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.26 (d, 12H, J = 6.9 Hz), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.2-7.7 (m, 8H), 7.83 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 10.74 (s, 1H).

[0084] 実施例 22

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-[1-(2-クロロ-3-ピリジン)-2-ベンズイミダゾール] 尿素 (化合物23)

参考例 1 の方法に準じて 2-アミノ-1-(2-クロロ-3-ピリジン) ベンズイミダゾール 1.27 g および 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート 1.2 ml を用いることにより化合物 23 を 1.58 g 得た。

50

【0085】融点：190-191°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 1736, 1621, 1518, 1478, 1226.

NMR (メタンスルホン酸塩;  $\delta$ , ppm, DMSO- $d_6$ ): 1.15 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.17 (d, 6H, J=5.6 Hz), 2.34 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 7H), 7.73 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.86 (dd, 1H, J=4.6 Hz, 7.9 Hz), 8.46 (dd, 1H, J=1.6 Hz, 7.9 Hz), 8.80 (dd, 1H, J=1.6 Hz, 4.6 Hz), 9.14 (brs, 1H).

【0088】実施例23

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-(1-(3-メチル-2-ピリジル)-2-ベンズイミダゾール) 尿素 (化合物24)  
参考例1の方法に準じて2-アミノ-1-(3-メチル-2-ピリジル) ベンズイミダゾール0.99 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート1.0 mlを用いることにより化合物24を1.27 g得た。

【0087】融点：173-175°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 1733, 1627, 1534, 1471, 1211.

NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (d, 12H, J=6.9 Hz), 2.23 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.1-7.9 (m, 9H), 8.55 (dd, 1H, J=1.5 Hz, 4.5 Hz), 10.97 (s, 1H).

【0088】実施例24

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-メチル-N''-(1-フェニル-2-ベンズイミダゾールメチル) 尿素 (化合物25)

参考例1の方法に準じて2-(N-メチルアミノメチル)-1-フェニルベンズイミダゾール0.42 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート0.40 mlを用いることにより化合物25を0.32 g得た。

【0089】融点：186-187°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 1633, 1539, 1499, 1322, 1221.

NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (d, 12H, J=6.9 Hz), 2.80 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.1-7.8 (m, 13H).

【0090】実施例25

N-シクロヘプチル-N-(1-フェニル-2-ベンズイミダゾールメチル)-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素 (化合物26)

参考例1の方法に準じて2-(N-シクロヘプチルアミノメチル)-1-フェニルベンズイミダゾール0.61 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート0.44 mlを用いることにより化合物26を0.79 g得た。

【0091】融点：147-148°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 1668, 1595, 1455, 1333, 1224.

NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.6 (m, 24H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 7.2-7.7

(m, 12H), 9.04 (brs, 1H).

【0092】実施例26

N-[1-(2-クロロフェニル)-2-ベンズイミダゾールメチル]-N-シクロヘプチル-N'-(2,6-ジイソプロピルフェニル) 尿素 (化合物27)

参考例1の方法に準じて1-(2-クロロフェニル)-2-(N-シクロヘプチルアミノメチル) ベンズイミダゾール1.11 gおよび2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート0.67 mlを用いることにより化合物27を1.59 g得た。

【0093】融点：149-150°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 1666, 1517, 1457, 1333, 1224.

NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.8 (m, 24H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 1H), 4.37, 4.65 (q, 2H, ABtype, J=16.8 Hz), 7.05 (dd, 1H, J=1.3 Hz, 7.3 Hz), 7.1-7.8 (m, 13H), 8.73 (brs, 1H).

【0094】実施例27

N-[1-(2-クロロフェニル)-2-ベンズイミダゾールメチル]-N-シクロヘプチル-N'-(2,4,6-トリメチルフェニル) 尿素 (化合物28)

実施例13の方法に準じて1-(2-クロロフェニル)-2-(N-シクロヘプチルアミノメチル) ベンズイミダゾール1.00 gおよびN-(2,4,6-トリメチルフェニル) フェノキシカルボキサミド0.73 gを用いることにより化合物28を1.36 g得た。

【0095】融点：138-139°C

IR (KBr 錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ): 2918, 1663, 1522, 1488, 1311, 1207.

NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2-1.8 (m, 12H), 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.36, 4.64 (q, 2H, ABtype, J=16.8 Hz), 6.87 (s, 2H), 7.3-7.8 (m, 8H), 8.9 (brs, 1H).

【0096】実施例28 (製剤例1 錠剤)

常法により次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物2	100 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯でんぷん	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

【0097】実施例29 (製剤例2 散剤)

常法により次の組成からなる散剤を作成する。

化合物3	150 mg
乳糖	280 mg

【0098】参考例1

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-(1-フェニル-2-ベンズイミダゾール) 尿素 (化合物1)

アルゴン気流下、2-アミノ-1-フェニルベンズイミダゾール1.49 gをジクロロメタン80 mlに溶解し、氷冷下、2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアナート1.6 mlを加

えた。室温で一晩攪拌後、反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾燥後、得られた残渣を2-プロパノールから再結晶することにより化合物1を1.48 g得た。

【0099】融点：181-182°C

IR (KBr錠剤;  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3220, 2962, 1691, 1609, 1511, 1288.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.26 (d, 12H,  $J = 6.9$  Hz), 3.2-3.5 (m, 2H), 7.1-7.7 (m, 13H), 11.04 (brs, 1H).

【0100】参考例2

2-ヒドロキシメチル-1-フェニルベンズイミダゾール  
N-フェニルフェニレンジアミン10.0 g、グリコール酸8.38 gおよびポリリン酸トリメチルシリルエステル-トレン溶液50 mlの混合物を9時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応溶液をアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾燥し、得られた残渣をアセトンから再結晶することにより2-ヒドロキシメチル-1-フェニルベンズイミダゾールを8.79 g得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.81 (s, 2H), 6.13 (brs, 1H), 7.2-7.8 (m, 9H).

【0101】参考例3

2-ホルミル-1-フェニルベンズイミダゾール

参考例2で得られた2-ヒドロキシメチル-1-フェニルベンズイミダゾール2.03gのクロロホルム溶液120 mlに二酸化マンガン15.6 gを加え、室温で一晩攪拌した。減圧下に濃縮乾燥後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル(2:1)]に付することにより2-ホルミル-1-フェニルベンズイミダゾールを1.40 g得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.2-7.7 (m, 8H), 8.0-8.1 (m, 1H), 10.11 (s, 1H).

【0102】参考例4

2-(N-メチルアミノメチル)-1-フェニルベンズイミダゾール

参考例3で得られた2-ホルミル-1-フェニルベンズイミダゾール1.21 gのメタノール溶液40 mlに、氷冷下で40%メチルアミン-メタノール溶液2.11 g次いで水系化シアンホウ素ナトリウム1.72 gを加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液をアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾燥し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：酢酸エチル/トリエチルアミン/メタノール(10:1:0.5)]に付することにより2-(N-メチルアミノメチル)-1-フェニルベンズイミダゾールを0.43 g得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.29 (brs, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.2-7.8 (m, 9H).

【0103】参考例5

2-(N-シクロヘプチルアミノメチル)-1-フェニルベンズイミダゾール

参考例4の方法に準じて参考例3で得られた2-ホルミル-1-フェニルベンズイミダゾール1.84 gおよびシクロヘプチルアミン1.87 gを用いることにより2-(N-シクロヘプチルアミノメチル)-1-フェニルベンズイミダゾールを0.68 g得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.3-2.0 (m, 13H), 2.6-2.7 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.1-7.7 (m, 8H), 7.79 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz).

【0104】参考例6

1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール

参考例2の方法に準じてN-(2-クロロフェニル)フェニレンジアミン4.97 gおよびグリコール酸3.46 gを用いることにより1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾールを1.71 g得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.6 (brs, 1H), 4.65, 4.84 (q, 2H, ABtype,  $J = 14.3$  Hz), 7.04 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.3-7.7 (m, 6H), 7.84 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz).

【0105】参考例7

1-(2-クロロフェニル)-2-ホルミルベンズイミダゾール

参考例3の方法に準じて参考例6で得られた1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール1.42 gを用いることにより1-(2-クロロフェニル)-2-ホルミルベンズイミダゾールを0.98 g得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.0-7.2 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 8.0-8.1 (m, 1H), 10.09 (s, 1H).

【0106】参考例8

1-(2-クロロフェニル)-2-(N-シクロヘプチルアミノメチル)ベンズイミダゾール

参考例5の方法に準じて参考例7で得られた1-(2-クロロフェニル)-2-ホルミルベンズイミダゾール0.78 gおよびシクロヘプチルアミン0.58 mlを用いることにより1-(2-クロロフェニル)-2-(N-シクロヘプチルアミノメチル)ベンズイミダゾールを1.2 g得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2-2.1 (m, 13H), 2.6-2.7 (m, 1H), 3.78, 3.90 (q, 2H, ABtype,  $J = 14.8$  Hz), 6.97 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.2-7.7 (m, 6H), 7.81 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz).

【0107】

【発明の効果】本発明によれば、化合物1及びその薬理学的に許容される塩は、ACAT阻害作用を有し、かつ、血清中のコレステロール量を低下させる作用を有し、動脈硬化治療薬としての有用性が期待される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D	401/04	2 3 5		
	471/04	1 0 7	Z	

(72)発明者 山田 耕二  
静岡県駿東郡長泉町中土狩929-5